

THESIS

BONN

1969

ÜBER DAS ROTHMUND-THOMSON-SYNDROM

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Djalal Schadman
aus Dobakhschar

Bonn 1969

ÜBER DAS ROTHMUND-THOMSON-SYNDROM

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Djalal Schadman
aus Dobakhschar

Bonn 1969

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Prof. Dr. G. Klingmüller
Korreferent: Prof. Dr. A. Leinbrock

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Juli 1969

Aus der Universitätsklinik für Hautkrankheiten
Bonn

Direktor: Prof. Dr. A. Leinbrock

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Einleitung	4
A Beschreibung des Kindes	5
B Über das Rothmund-Thomson-Syndrom und Papillon-Léage und Psaume-Syndrom	23
C Besprechung	31
D Zusammenfassung	38
E Literaturverzeichnis	39

Kürzlich kam in die Universitätshautklinik Bonn ein Mädchen zur Beobachtung, das neben poikilodermieartigen Hautveränderungen so viele Abweichungen von normaler Körperform bot, daß eine nähere Darstellung für nötig gehalten wird. Das Krankheitsbild hat nicht nur wegen seiner Seltenheit eine gewisse Bedeutung, es ist auch insofern ungewöhnlich, als die Erscheinungen schon bei der Geburt voll ausgeprägt waren. Zunächst sei das Kind genauer beschrieben, das in der Universitätshautklinik Bonn stationär beobachtet und behandelt werden konnte.

A. Beschreibung des Kindes

Aus der Familie wurde folgendes bekannt:

Die Großeltern väterlicherseits seien unauffällig gewesen. Der Vater ist gesund und bietet keinerlei Besonderheiten. Vier weitere Geschwister des Vaters seien gesund und sollen neun gesunde Kinder haben. Die Eltern der Mutter sollen gesund gewesen sein. Die Geschwister der Mutter seien gesund und sollen neun gesunde Kinder haben. Die Mutter selbst ist gesund und habe keine Fehlgeburten gehabt. Die Eltern haben noch drei ältere gesunde Kinder (zwei Jungen, geb. 1955, 1960 und ein Mädchen geb. 1957). In der weiteren Verwandtschaft fanden sich keine Fehlbildungen. Eine Blutverwandtschaft der Eltern ist anamnestisch auszuschließen.

Schwangerschaftsanamnese: Über mögliche exogene Noxen während der Schwangerschaft gibt die Mutter an, daß sie in der vierten bis sechsten Schwangerschaftswoche Angina gehabt habe und Thomapyrin eingenommen habe.

Eigene Anamnese: Das normalgeborene (fünf Wochen vor dem E. T.) 2850 g schwere, im ganzen pastös-ödematös wirkende Mädchen, hatte eine feurig rote Haut, wobei die Epidermis papierdünn, knitterig aussah und zum Teil, besonders am Rücken, Unterbauch und an den Fußsohlen, in Pfennig- bis Fünfmärkstück großen Bezirken abgehoben war. Die Finger- und Zehennägel waren rudimentär vorhanden. Fin-

ger und Zehenkuppen überragten etwa um zwei- drei mm die Nagelenden. Am rechten Fuß waren 5 einigermaßen normale Zehen, am linken Fuß sechs Zehen, wobei jeweils zwei einen gemeinsamen Abgang hatten. Es bestand außerdem eine Gaumenspalte ohne Kieferspalte mit einem gedoppelten Zäpfchen. Die Ohrmuscheln wirkten sehr klein, sonst aber normal. Die Lidränder waren eitrig. Leber, und Milz waren nicht vergrößert. Die serolog. Reaktion auf Syphilis, die Untersuchung auf Toxoplasmose und Listeriose waren negativ. Blutbild und Urin waren unauffällig.

Befund: Bei dem drei Monate alten Kleinkind fanden sich am gesamten Integument, einschl. des behaarten Kopfes, stecknadelkopf- bis linsengroße Depigmentierungen mit randständigen Hyperpigmentierungen, daneben ebenso große erythematöse Flecken, die teilweise konfluieren und der Haut stellenweise ein netzartiges Aussehen verleihen (s. Abb. 1, 2, 3, 4, 5). Am Stamm sind vereinzelt, am behaarten Kopf zahlreiche, winzige Teleangiektasien erkennbar. Die Haare sind eher rudimentär kurz angelegt, brüchig, mit einzelnen Ausnahmen depigmentiert (s. Abb. 3, 6, 7). Bei den ophtalmologischen Untersuchungen in der Universitätsaugenklinik Bonn-Venusberg (Dir. Prof. Dr. Siebeck) fielen die sehr zart ausgeprägten Augenbrauen, sowie Fehlen der Cilien an den Unterlidern auf. Auf den Oberlidern sind sie dünn und weit auseinander. Dazu fand sich noch eine Blepharitis und ein Blepharospasmus. Es bestand ein deutlicher intermittierender Strabismus convergenz mit Höherstand (rechts) in Abduk-

tion (s. Abb. 4, 8, 9). Die Motilität war frei. Bei der Narkoseuntersuchung waren die übrigen Vorderabschnitte und brechenden Medien des Auges unauffällig. Der Fundus war insgesamt hell, die Macula unauffällig. Die Papille zeigte beiderseits einen feinen zirkulären Pigmentkonus. Hornhautdurchmesser beiderseits 10 mm. Skiaskopisch Myopie von 5 - 7 Dptr. Die rechte Lidspalte ist enger als die linke. Die Ohren sind etwas eingerollt, sonst aber normal geformt. Im linken äußeren Gehörgang bestand eine eitrige Sekretion. Die Untersuchungen in der Universitäts-H.N.O.-Klinik, Bonn Venusberg (Dir. Prof. Dr. Becker), ergab eine Otitis media links. Die Zähne sind rudimentär angelegt. Mediane Gaumenspalte bis zum vorderen Drittel der Mundhöhle (s. Abb. 8, 9, 10, 11, 17). Atemexkursionen sind normal. Herz und Lungen sind unauffällig. RR 95/75 mm Hg. An dem Leib und Genitale ist kein pathologischer Befund zu erheben.

Sämtliche Nägel der Hände und Füße sind verdickt, bröcklig, teilweise rudimentär angelegt (s. Abb. 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20). Es besteht eine Syndaktylie der 1., 2., 3., 4., 5. und 6. Zehe links.

Neurologisch lassen sich keine pathologischen Befunde erheben.

Laborbefunde: Die B.K.S. betrug 5/11 mm nW. Das Blutbild zeigte eine Eosinophilie zunächst von 21 %, bei der Entlassung von 10 %. Im Urin fanden sich vorübergehend eine Spur Eiweiß, Leukozyten, Epithelien und Bakterien. Bei der Abschlußuntersuchung war der Harn im

wesentlichen unauffällig. Die Elektrophorese zeigte keine Besonderheiten. Der Blutzuckernüchternwert betrug 64 mg %. Die klassische Luesserologie verlief wiederum negativ.

Die histologische Untersuchung eines Hautexcisates ergab folgenden Befund: Die Epidermis zeigte eine Atrophie; der Papillarkörper ist an vielen Stellen verstrichen. In der Basalzellschicht findet sich vakuolisierende Degeneration und unmittelbar im Corium eine geringe, vorwiegend lymphoidzellige Infiltration. Das Bindegewebe ist im wesentlichen unauffällig.

Eine Chromosomenanalyse (Prof. Dr. Gropp, Patholog. Inst. der Univ. Bonn) zeigte, daß in den peripheren Lymphozyten die Mitosen 46 Chromosomen enthalten und ein normales Chromosomenkomplement 46/xx vorliegt. Es lassen sich keine Anomalien, weder der Autosomen noch der Geschlechtschromosomen erkennen. (s. Abb. 21)

Die Röntgen-Aufnahmen (Dr. Stein, Universitätshautklinik Bonn-Venusberg) des Schädels zeigten eine altersentsprechende Entwicklung des Schädels, eine Fehlbildung im Bereich des Oberkiefers und Nasenskelettes (s. Abb. 22). Röntgen-Aufnahmen der Wirbelsäule ergaben eine normale altersentsprechende Entwicklungsstufe, eine Lumbalisation des 1. Kreuzbeinwirbels, sowie den Verdacht auf Spaltbildung im Wirbelbogen des 5. Lendenwirbelkörpers und bei der Röntgen-Aufnahme der Füße fand sich rechts eine normale Knochenanlage, links am 3. Zehenstrahl eine Verdoppelung der Knochenanlage der Mittel- und Endphalanx. Ferner zeigte sich,

daß am 2. Finger rechts die Endphalanx fehlt. Die Thoraxaufnahme ergab keinen sicheren Anhalt für eine Wabenhunde (s. Abb. 23, 24, 25).

Bei der Nachuntersuchung am 6. 6. 1968 fanden wir flächenhafte Depigmentierungen am Rücken, in der Inguinalgegend, am Gesäß, sowie Hyperpigmentierungen der beiden Axillargegenden. Die Mutter gab an, daß das Kind nie schwitze. Ansonsten war der Befund unverändert.

Zusammenfassend stellen wir folgende Symptome oder Mißbildungen fest (deren Reihenfolge willkürlich ist).

1. Depigmentierungen und Hyperpigmentierungen der Haut.
2. Teleangiektasien mit netzartigem Aussehen wie bei einer chronischen Röntgenhaut. Histologisch Atrophie der Epidermis mit Fehlen von Schweißdrüsen, vakuolisierende Degeneration in der Basalschicht und geringe lymphoide zellige Infiltration im Corion.
3. Hypotrichose. Die Haare sind mit einzelnen Ausnahmen depigmentiert (Progerie), Fehlen der Cilien an den Unterlidern, an den Oberlidern sind nur wenige zu erkennen.
4. Strabismus convergens rechts mit Höhenstand in Abduktion.
5. Engere Lidspalte rechts.
6. Rudimentär angelegte Zähne (Hypodontie).
7. Mediane Gaumenspalte, gedoppeltes Zäpfchen, Fehlbildung im Bereich des Oberkiefers und Nasenskelettes.
8. Nägeldystrophie aller Nägel.

9. Syndaktylie vom dritten Zehenstrahl links, wobei eine Verdoppelung der **Knochenanlage** der Mittel- und Endphalanx besteht. Fehlen der zweiten Fingerendphalanx rechts.
10. Lumbalisation des 1. Kreuzbeinwirbels.

Bei der Betrachtung der Abweichungen in unserem Fall lassen sich diese mehr oder weniger leicht in mesenchymale und ektodermale Störungen einordnen. Zu den ektodermalen Störungen gehören vor allem die Röntgenhaut, Hypotrichose (Progerie), Hypodontie, die Nägeldystrophie.

Schon diese Aufzählung weist grundlegende Merkmale auf, die für ein Rothmund-Thomson-Syndrom sprechen.

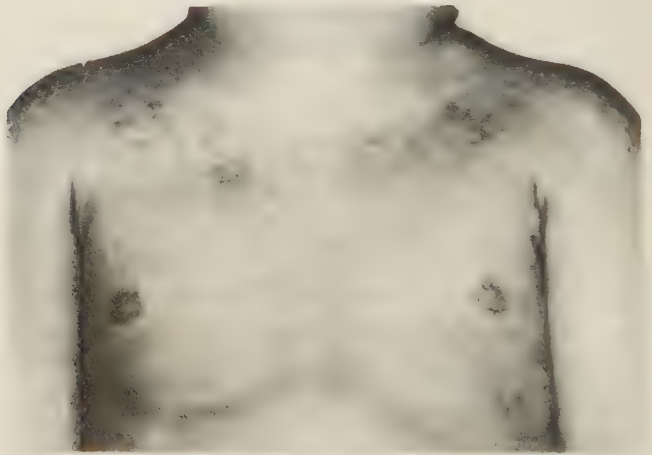


Abb. 1



Abb. 2



Abb. 3



Abb. 4



Abb. 5

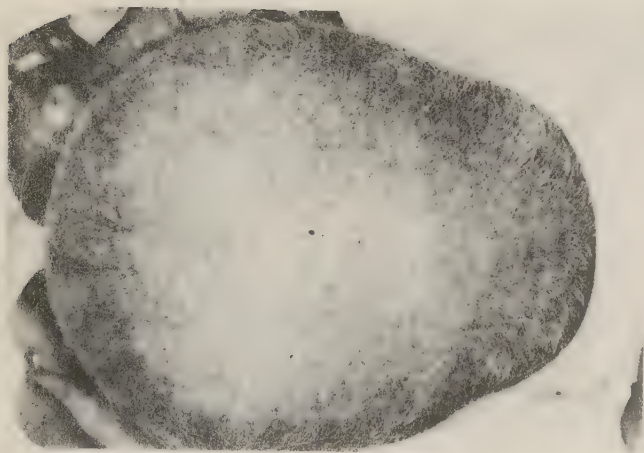


Abb. 6

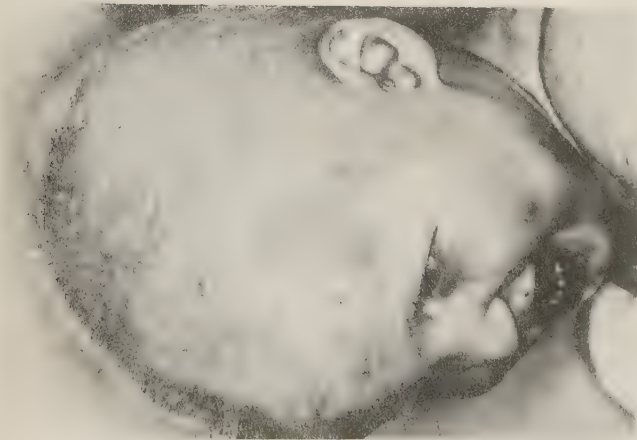


Abb. 7

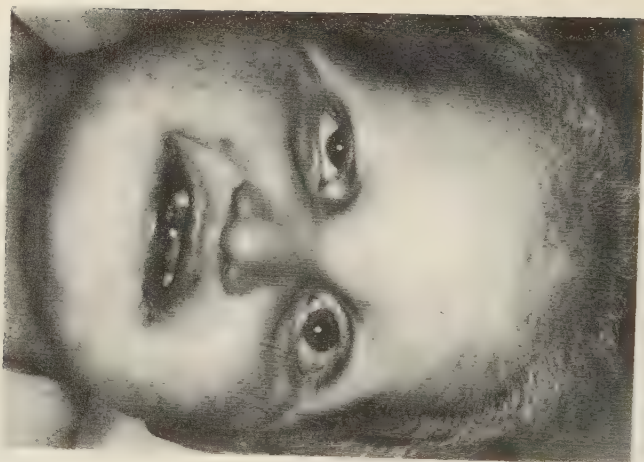


Abb. 8



Abb. 9



Abb. 10



Abb. 11



Abb. 12



Abb. 13



Abb. 14

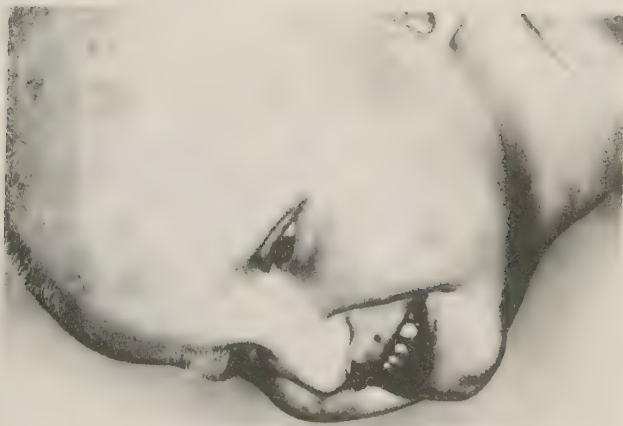


Abb. 15

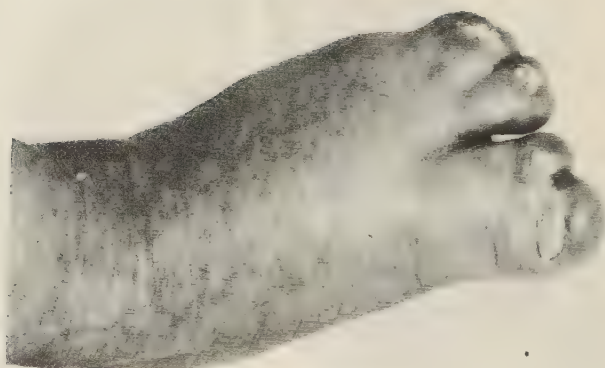


Abb. 16



Abb. 18

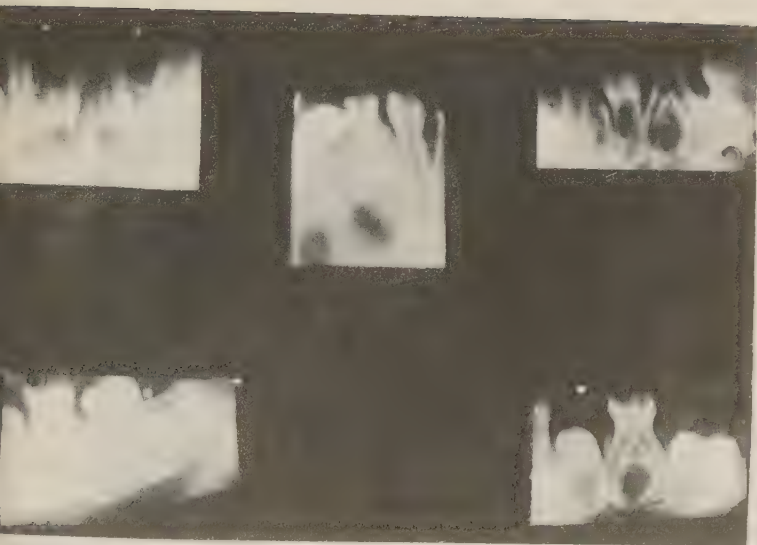


Abb. 17



bb. 19



Abb. 20

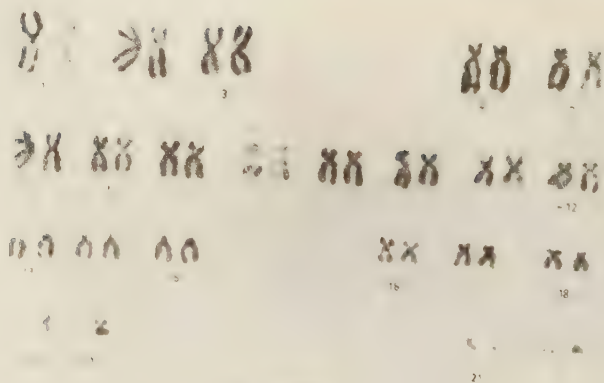


Abb. 21

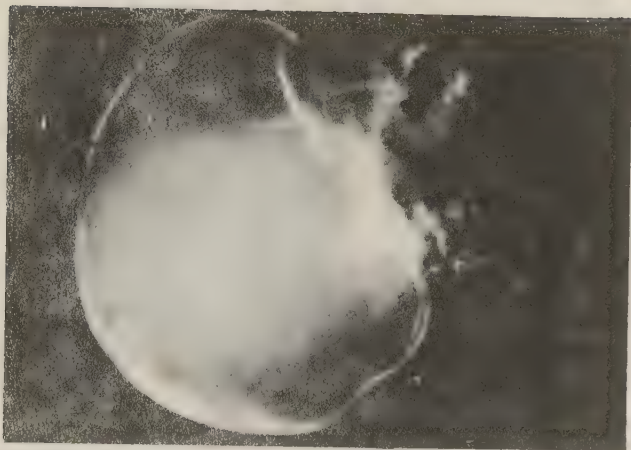


Abb. 22

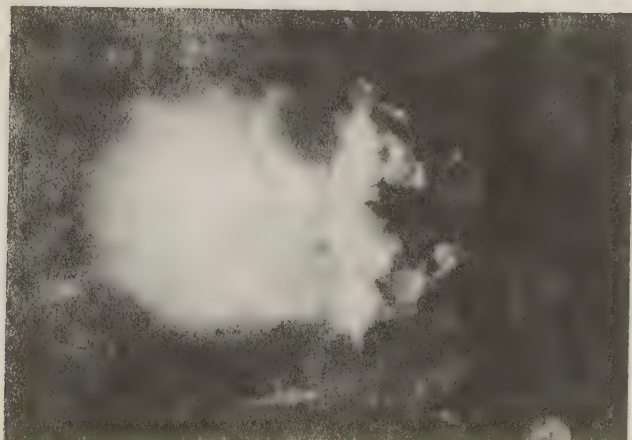


Abb. 23



Abb. 24



Abb. 25

B. Über das Rothmund-Thomson-Syndrom und Papillon-Leage und Psaume-Syndrom:

Zur näheren Analyse des Krankheitsbildes ist es notwendig, die zwei Krankheitssyndrome kurz zu erwähnen, die hier in erster Linie diskutiert werden müssen. Es handelt sich 1. um das Rothmund-Thomson-Syndrom und 2. um das Papillon-Leage und Psaume-Syndrom.

Ad. 1: Rothmund (1) beschrieb 1868 acht Kranke, bei denen juvenile beiderseitige Katarakte gemeinsam mit eigenartigen Hautdegenerationen in Erscheinung traten. Bei sechs weiteren Patienten mit ähnlichen Hautveränderungen waren die Katarakte nicht oder noch nicht aufgetreten. In all diesen Fällen, die in Tirol beobachtet wurden, kam es zu den Hautmanifestationen in der ersten Kindheitsperiode. Und erst beim Übergang zur 2. Kindheitsperiode setzten die Erscheinungen der Katarakte ein. Janovsky (2) hat 1921 in dem gleichen Tal in Tirol weitere neun Fälle beobachtet, die er "Poikilodermie" bezeichnete. Jakoby (3) demonstrierte 1906 im Kongreß der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Bern einen Fall, bei dem die außerordentlich bunten Hautveränderungen wie netzförmige Teleangiektasien, Pigmentflecke, Atrophie mit arthritischen Beschwerden, Muskelschwäche, Gesichtsschwellungen gemeinsam in Erscheinung traten. Er bezeichnete dieses Krankheitsbild als "Poikiloderma atrophicans vascularis". Im Jahre 1923 hat Thomson (2,4) bei einem ein Monate alten Mädchen eine diffuse Hautatrophie mit Teleangiektasien und Falten-

bildung beschrieben, wobei auch noch Anomalien der Nägel, Zähne und Knochen vorkamen. Bei den neugeborenen Kindern konnte auf der Stirn, am Stamm, am Gesäß und auf den Oberschenkeln eine retikulierte atrophische Dermatitis mit leichter Pigmentation und mit deutlichen Teleangiektasien festgestellt werden (Thomson-Rothmund-Syndrom). Mikroskopisch bestand eine leichte Atrophie der Epidermis mit Verlust eines großen Anteils des Anhanggebildes. In den oberflächlichen und mittleren Hautschichten konnte ein leichtes Infiltrat von Lymphozyten und Histozyten nachgewiesen werden. Die elastischen Fasern in dieser Zone waren vollkommen geschwunden. Die tieferen Hautschichten zeigten fibrosklerotische Veränderungen. Es handelt sich in diesem Fall um eine "kongenitale Poikilodermie". Es ist das große Verdienst von Taylor (5), der 1957 alle Rothmund und Thomson-Syndrom Fälle gesammelt und auf die Frage einer Krankheitseinheit überprüft hat. Er kommt hier zu der Überzeugung, daß es sich bei beiden Syndromen um die selbe Störung handelt, nämlich wenn man die Katarakte beim Rothmund-Syndrom in gleicher Weise wie Syndaktylie, Kurzfingerigkeit, Mikrocephalie, Nägeldystrophie usw. beim Thomson-Syndrom als Defektbildung auffaßt, besteht hinsichtlich völlig identischen Hautveränderungen kein Grund mehr zu einer Unterteilung in zwei verschiedene Syndrome. Bloch, Stauffer, Thomson, Jackler, Degos, Carleton, Ian Whinster, Rook und Vilanova (2) sind ebenso der Ansicht, daß das von Rothmund beschriebene Syndrom mit dem von Thomson identisch ist. Auch stimmen die Autoren mit Vilanova (2) überein, daß das von Bloom beschriebene Syndrom als identisch mit dem von Rothmund-Thomson-Syndrom aufzufassen ist.

Habermann und Fleck (6) zählen folgende Erscheinungen zur Symptomatik des Rothmund-Syndroms:

1. Es handelt sich um eine während der ersten Lebensjahre sich ausbreitende Marmorierung der Haut, die zunächst hauptsächlich auf Kinn, der Helix, der hinteren Flächen der Ohrmuscheln und teilweise auch der Stirn und des Nasenrückens begrenzt ist und später auch auf Extremitäten, und Gesäß übergreift. Die ursprünglich haardünnen, roten Marmorierungsstreifen erweitern sich und verändern ihre Farbe über rot, braun zu gelb, bis schließlich als Rest des Prozesses eine feine weiße Hautfarbe zurückbleibt.
2. Bilateraler juveniler Katarakt, der sich innerhalb des 4. bis 6. Lebensjahres entwickelt.
3. Vorzeitiges Ergrauen der Haare und Glatzenbildung.
4. Nägeldystrophie.
5. Störungen der Zahnentwicklung.
6. Verschiedenartige Störungen der inneren Sekretion, besonders häufig Unterentwicklung der Hoden mit mangelnder Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Bei weiblichen Individuen Amenorrhoe oder Menstruationsstörungen.
7. Juvenile Arteriosklerose.
8. Fistelstimme und psychische Störungen.
9. Ossifikationsstörungen.
10. Minderwuchs.

Ein großer Teil der Rothmund Patienten stammen aus Ehen, bei denen eine nahe Blutverwandtschaft der Eltern bekannt ist. Es handelt sich um eine heredofamiliäre Erkrankung mit vorwiegender Schädigung des Meso- und Ektoderm. Der Zeitpunkt der Realisierung der Schädigung ist etwa in der 5. Fetalwoche anzunehmen. Es ist denkbar, daß äußere Noxen, die zu dieser Zeit einwirken, gleiche Schädigungen verursachen können (7).

Szabo (8) hat aufgrund der Analyse der bis dahin beobachteten ca. 50 Kranken das Rothmund-Syndrom nun folgendermaßen beschrieben:

1. Im ersten Lebensjahr erscheinende netzförmig gezeichnete Poikilodermie, die sich hauptsächlich auf Kinn, Helix, Ohrmuscheln, Stirn, Nase und später auf Extremitäten, Fußrücken, Regio glutea zu erstrecken pflegt. Rumpf und Hals sind von diesen Veränderungen meist nicht betroffen. Striae-gravidarum-ähnliche Streifen, volare und palmare Hyperkeratose, lichenoide Papeln können die Hautsymptome ergänzen.
2. Juvenile beiderseitige Katarakte.
3. Vor der Manifestation ist der Haarwuchs meist rötlich-blond, schütter, später graufarben mit Ausfallen der Haare in 50 % der Fälle.
4. Nageldystrophie in 24 % der Fälle.
5. Odontogenetische Störungen 19 %.
6. Sekretionsstörungen der inneren Organe, genitaler Infanti-

lismus, Verminderung des sekundären Geschlechtscharakters in 24 % der Fälle.

7. Juvenile Arteriosklerose.
8. Hemmung der Osteogenese, Epi- und metaphysären Enchondrose in 49 %.
9. Erhöhte Lichtempfindlichkeit 35 %.
10. Zurückbleiben des Längswuchs, Unterernährung, Stumpfheit des Intellektes in 54 %.
11. 72 % gehören dem weiblichen Geschlecht an.
12. Die Krankheit hat familiären Charakter mit rezessiver Vererblichkeit, häufig bei Kindern aus Ehen Blutverwandter. zu 70 %.
13. Die klinische Manifestation beginnt bei 72 % zwischen dem 3. bis 6. Monat.
14. Dysplasie bzw. Aplasie der Hautanhangsorgane, hiermit im Zusammenhang Anhydrosis.

Thomson's (4,5) Beobachtungen zufolge können die Katarakte fehlen bei sonstigem Vorhandensein aller oder der meisten Symptome. Aus dem charakteristischen Symptomenkomplex werden von einigen Autoren noch folgende Beobachtungen als bezeichnend für die Hautkrankheit genannt. Nach Sexton (8) Verminderung des A-Vitaminspiegels, nach Taylor (5,8) Vermehrung der Alpha-Globulinfraction.

Die in unserem Fall beobachteten Fehlbildungen im Bereich

des Oberkiefers, Nasenskelettes und der Extremitäten gehören zu den mesodermalen Störungen, erreichen aber nicht solche klaren Abgrenzungen, wie wir sie bei dem Papillon-Leage-Psaume-Syndrom kennen. Differentialdiagnostisch ist es wichtig, diese zunächst zu besprechen.

Ad. 2: Unter der Bezeichnung Dysmorphie des "Freins Buccoux" haben 1954 Papillon-Leage und Psaume(9) einen seltenen Symptomenkomplex beschrieben, zu dessen wichtigsten Merkmalen multiple atypisch inserierende und zum Teil hyperplastische Frenula, Fehlbildungen im Bereich des Kiefers und der Zähne, Lappungen und Kerbungen der Zunge, sowie Mißbildungen der Gesichtsschädel, Nasenskelettes und der Extremitäten gehören. Außerdem sind mediane Oberlippenspalten, Spalten des weichen Gaumens und Hypoplasie der Nasenspitzenknorpeln als weitere charakteristische Kennzeichen des Syndroms anzusehen. Mehrfach ist Intelligenzverminderung festgestellt worden. Der gleiche Symptomenkomplex wurde 1957 unabhängig von Grob (10) als Dysplasia Linguo-facialis beschrieben. Er hat unter dieser Bezeichnung multiple Abartungen im Bereich des Gesichtsschädels und der Extremitäten mit folgenden Entwicklungsanomalien zusammengefaßt:

1. Schütterere Kopfbehaarung mit Stirnglatze.
2. Epikanthus.
3. Breiter Nasenrücken mit flacher Spitze und kleiner Nasenöffnung.
4. Mediane Oberlippenspalte in unterschiedlicher Ausprägung.

5. Gaumenspalte mit multiplen Ober- und Unterkieferkerben.
6. Fragmentierung des Zungenkörpers.
7. Regelmäßige Zahnstellungsanomalien, insbesondere der Schneidezähne.
8. Brachy- und Klinodaktylie.
9. Verminderte Intelligenz.

Corlin und Mitarbeiter (11) haben 1961 diesen seltenen, aber typischen Symptomenkomplex als "Orodigitofacial-Dysostosis" näher bearbeitet und rechnen aufgrund der Analyse von 22 Fällen die Hyperplasie der Frenula, Zungenlappungen und Gaumenspalte zu den am meisten vorkommenden Merkmalen des Syndroms. Zusammenfassend rechnet man anhand der vorliegenden Literatur (9, 10, 11, 12, 13) folgende Erscheinungen zu den Symptomen des Syndroms:

1. Gesichtsanomalien: Typische Fazies mit Hypertelorismus, Epikanthus, Hypoplasie des Nasenknorpels oder Adlernase, Spaltbildungen und Verkürzungen der Oberlippe verschiedener Ausprägung.
2. Anomalien der Mundhöhle: Gaumenspalte, multiple Zungenlappung, multiple, atypisch inserierende und hyperplastische Frenula. Die Zunge ist dadurch weitgehend fixiert. Die Bänder durchziehen den Mundvorhof, der oftmals in einzelnen Abschnitten unterteilt erscheint. Multiple Ober- und Unterkieferkerben, Stellenanomalien der Zähne, insbesondere der Incisivi, Mandibularhypoplasie.

3. Alopezie, Poikilodermie, die jedoch nicht obligat sei.
4. Skelettanomalien: Schädelbasiskyphose mit Dorsal- und Kaudalverlagerung der Schädelgrube. Unregelmäßige Verkürzung und Verdickung der kurzen Rohrenknochen, sowie netzförmig begrenzte Aufhellungsbezirke in Dia- und Epiphysen. Syndaktylie, Klinodaktylie, Polydaktylie.
5. Neurologische und psychologische Anomalien: Familiärer Tremor, mehrfach wurden psychische Entwicklungsverzögerungen festgestellt.

Das Syndrom ist, mit einer Ausnahme, bisher nur bei weiblichen Patienten beobachtet worden (13). Mit großer Wahrscheinlichkeit liegt der Mißbildung ein krankhaft verändertes Gen auf dem X-Chromosom zugrunde, das bei männlichen Individuen im hemizygoten Zustand (XY) bereits intrauterin zu Fruchttod führt, so daß nur weibliche Individuen im heterozygoten Zustand (XX) überleben können (13).

C. B e s p r e c h u n g

In dem vorliegend dargestellten Kind finden wir das Bild der seltenen kongenitalen Poikilodermie, wo bei der Geburt oder sehr frühzeitig auftretende Hauterscheinungen oft mit ektodermalen und mesodermalen Mißbildungen und Defekten zusammen vorkommen. Hierbei werden Früh- und Spätformen unterschieden, und dazu soll eine systematische Einteilung gegeben werden (14). Mehrere Autoren wie Petgen (15), Gottron (16), Scheuermann (17) sind der Meinung, daß die Poikilodermie kein selbständiges Krankheitsbild darstelle, sondern lediglich ein typisches Symptomen-Trias mit Pigmentstörungen, Atrophie und Teleangiektasien sei. Auch Shirren und Nasemann (18) sind der Meinung, daß die Poikilodermie nur ein Sammelbegriff für Krankheiten verschiedener Äthiologien geworden ist, die sich sonst wesentlich voneinander unterscheiden. Nach Oppenheim (19) und Rook (20) sind kongenitale Poikilodermien Folgeerscheinungen der ektodermalen Keimschädigung im Frühstadium des foetalen Lebens.

Bazex und Dupre (21) stellen eine Anzahl von Krankheitsbildern nebeneinander, deren Gemeinsamkeit in atrophischen Veränderungen der Haut von kongenitalem Charakter bestand:

A) Frühe Manifestation:

1. Atrophie allein,

- a) generalisiert mit Veralterung (Progerie Hutchinson-Gilford).
- b) Auf die Extremitäten beschränkt und ohne Veralterung (Akrogeria Gottron).

2. Atrophie mit poikilodermieartigen Veränderungen
 - a) mit Katarakt und mäßiger Veralterung = Rothmund-Syndrom
 - b) ohne Katarakt und ohne Veralterung = Thomson-Syndrom.
3. Atrophie mit Entwicklungsstörungen der Zähne, Nägel und Haare.
 - a) mit Anhidrose = Dysplasia ectodermica anhydrotica
 - b) ohne Anhidrose = " " hidrotica
4. Atrophie mit schlaffer zu weiter Haut und Veralterung = Geroderma Dystrophica congenitales

B) Spätform:

1. Ausgeprägte sklerodermieähnliche Atrophie ohne Myotonie = Werner-Syndrom.
2. Geringere oder fehlende sklerodermieähnliche Atrophie und konstante Myotonie = Myotonia Dystrophica Curschmann-Batten-Steinert.

Steigleder (22) hat unter den aus der Fachliteratur ausgewählten 230 Fällen je nach der Manifestation der Krankheit drei Gruppen differenziert.

1. Die angeborene, oder in den ersten Lebenstagen auftretende Form, die meist oft mit anderen Entwicklungsanomalien einhergehen.
2. Formen, die im späteren Lebensalter unter dem Bild der Poikilodermie auftreten und als primäre Effloreszenz

Papeln, Erythemen, Schuppen und Plaques aufweisen.

3. Die im Anschluß nach anderen vorausgehenden Hauterkrankungen auftretenden Poikilodermien (z. B. Parapsoriasis variegata, Akrodermatitis chronica atrophicans, Lichen-ruber-planus, Salvarsan-Dermatitis, Lymphoblastom).

Aus den besprochenen Syndromen möchten wir das Rothmund-Thomson-Syndrom hervorheben, weil dazu die Hautveränderungen (Röntgenhaut), die Hypotrichose, Progerie, Nageldystrophien und die Eigenart der Hypodontie passen. Es mag einige Zeit vergehen, bis die anderen Anomalien, wie innere sekretorische Störungen, Hemmung der Osteogenese usw. sich bei diesem Kinde manifestieren. Freilich handelt es sich bei unserem Fall um ein solitäres Vorkommen ohne Mißbildungen bei anderen Familienmitgliedern und nächster Verwandtschaft. Deshalb scheint ein Erbgang unwahrscheinlich. Über die in früher Schwangerschaft (4. bis 6. Schwangerschaftswoche) durchgemachte angebliche Angina können wir nichts näheres erfahren. Daß äußere Noxen gerade in dieser Zeit meso- und ektodermale Schädigungen hervorrufen können, wurde in vorliegenden Abschnitten erwähnt. Strabismus convergenz, mediane Gaumenspalte und Fehlbildungen des Skelettes könnte man als Folge solcher Noxen ansehen. Die Tatsache, daß auch bei solchen Personen, bei denen eine Blutverwandtschaft der Eltern nicht bekannt ist, immer wieder Skelettmißbildungen vorkommen, legt es nahe, für die Störungen der Skelettentwicklung und für die übrigen Symptome des Rothmund-Syndroms eine gemeinsame Wurzel anzunehmen (6). Durch die große Zahl der vergleichenden experimentellen Entwicklungs-

pathologie hat man gelernt, sehr viel zurückhaltender einen eventl. Erbschaden zu vermuten. 1951 hatten schon Degenhardt und Geipel (23) über Strahleneinwirkungen Lithium oder Insulinschäden, Vitamin B- und E-, sowie O₂-Mangel berichtet, wozu unter anderem noch die Rubellen angeführt seien. Degenhardt (23) hatte über experimentelle Befunde von Wirbelsäulenfehlbildungen an Kaninchenjungtieren vorgetragen, deren Muttertiere um den 9. Tag nach der Befruchtung einem kurzfristigen O₂-Mangel ausgesetzt waren.

Bei der Durchsicht der im Schrifttum bekanntgegebenen Fälle des Rothmund-Thomson-Syndroms sind jedoch solche Patienten fast nie zu entdecken, bei denen der komplette Symptomenkomplex nachgewiesen werden konnte. Eben aus diesem Grunde ist es schwierig, eine richtige Einordnung vorzunehmen. Vor allem muß man bemüht sein, die Krankheit von anderen mit Poikilodermie einhergehenden Erkrankungen zu differenzieren, wie z. B. vom Werner-Syndrom, welches bei Erwachsenen einsetzt, und bei dem die Hautveränderungen eher sklerodermieartig sind; sodann von der Dyskeratosis congetia, bei der sich auf der Schleimhaut Leukoplakien zeigen und neurologische Schädigungen häufig nachzuweisen sind. Beim Boagert-Divery-Syndrom dominieren neben der Poikilodermie die zerebralen Erscheinungen. Bei der Akrogeria Gotton sind die durch die zigarettenpapierdünne, atrophische Haut der Extremitäten, durchscheinenden oberflächlichen Hautvenen auffallend. Bei den an allgemeiner Progerie leidenden Patienten kann die Krankheit durch die nach vollkommenen Schwund der Subcutis "membranöse Haut" vom Rothmund-Thomson-Syndrom differenziert werden. Beim Xeroderma pigmentosum ist die Pigmentierung nicht reticulär, sondern sie

bildet zirkumskripte, kleine Herde; die erbliche Photosensibilität verursacht hier gleiche Änderungen, wie sie bei anderen Menschen durch Röntgen- oder Radiumstrahlen hervorgerufen werden. Im fortgeschrittenen Stadium mit Tumoren ist die Differenzierung nicht mehr zweifelhaft, obwohl diese Erkrankung von Siemens (24) auch als "Poikiloderma solare" betrachtet wird. Einige Autoren (25, 26) erwähnen auch die Epidermolysis bullosa, bei der nach der Heilung der Blasen poikilodermieartige Veränderungen beobachtet wurden. Bei diesen Patienten ist das Nikolski Phänomen positiv. Nach neuerlichen Traumatisierungen entstehen abermals Blasen. Differential diagnostisch kommt auch noch die "Hidrova aestivale" oder mit der besseren neueren Benennung die Protoporphyrria erythropoetica in Betracht. Bei dieser Erkrankung treten die primären Veränderungen gleichfalls im frühen Kindesalter auf; die den Lichteinwirkungen exponierten Hautflächen weisen erythematöse Flecke und Blasen auf, die dann später mit atrophischer Narbenbildung heilen. Infolge wiederholten Lichtexpositionen entwickeln sich mit der Zeit narbig-atrophische Hyper- bzw. depigmentiert-fleckige, stellenweise teleangiektatische Hautveränderungen, die einem Poikiloderma ähnlich sind. Der Unterschied zwischen dieser Erkrankung und dem Rothmund-Syndrom ist bezüglich der Hautveränderungen der, daß im Bereich der Hautläsionen beim Rothmund-Syndrom lichenoid Papeln, bei der erythropoetischen Protoporphyrrie hingegen sulzige Einlagerungen sichtbar sind. In der klinischen und histologischen Diagnose der erythropoetischen Protoporphyrrie, die von Klingmüller und Hornstein (27) aus morphologischen Erwägungen als eine atypische Hy-

alinosi bei Protoporphyrinämie gedeutet wird, herrscht das Symptom der Hyalinose in den belichteten Hautpartien vor. Nach Parter und Löwe (28) ist auch die rote Fluoreszenz der Erythrozyten im Knochenmark oder zirkulierendes Blut als charakteristisch anzusehen. Differentialdiagnostisch sind Porphyrin-Stoffwechselstörungen von entscheidender Bedeutung, obwohl Borda (29) auch solche bei familiär auftretenden Rothmund-Syndrom-Fällen bei drei Brüdern beschrieben hat, die mit pathologischen Porphyrinwerten einhergehen. Differentiale Merkmale gegenüber dem Poikiloderma atrophicum Jakobi sind die Manifestation im Erwachsenenalter, sowie die für Kollagenosen charakteristischen Laboratoriumsbefunde, weiter Muskelschwäche und atrophische Beschwerden.

Bei Rothmund-Thomson-Patienten ohne deutliche Photosensibilität, aber mit dermalen und digitalen Aplasien ist die Verwechslung mit hereditären Syndromen möglich. Als solche kommen Mißbildungen der Haut in Frage, die mit Zahnanomalien, Gaumenspalten, Syndaktylie vergesellschaftet sein können. Nach Greither und Köhler (3) besteht von der Lippen-Gaumenspalte ein fließender Übergang zu Entwicklungsstörungen, die sich in anomalen Strangbildungen klinisch zeigen. Dazu finden sich eine vergrößerte Gesichtshaut, eine diffuse Alopezie bei sehr trockenem Haarboden, Syndaktylie, Tremor, Schwachsinn, Zahnmißbildungen, sowie Fehlstellungen der Zähne, die in ausgeprägten Fällen mit medianer Gaumenspalte kombiniert sein können. Bei derartigen Veränderungen, die nur bei Frauen zu beobachten sind, handelt es sich um ein rezessives, unvollständig geschlechtsgebundenes Merkmal (Greither, Papillon-Leage, J. Psaume).

Die Syndaktylie, Fehlbildungen im Bereich des Oberkiefers und Nasenskelettes bei unserem Fall lassen entfernt an Papillon-Leage-Psaume-Syndrom denken, aber gerade die wichtigsten Merkmale des Syndroms, nämlich multiple atypisch inserierende und zum Teil hyperplastische Frenula und Zungenlappungen (9, 10, 11, 12, 13) fehlen hier. Außerdem ist, wie besprochen, ein Erbgang in diesem Fall nicht nachweisbar. Die Bilder unserer Kranken wurden auch Weyers (31) vorgelegt, der sich nicht für ein Papillon-Léage-Psaume-Syndrom entscheiden konnte. Von der partiellen Trisomie (12), oder der X-chromosomal dominante Erbgang bei den weiblichen Heterozygoten, die zum Überleben der weiblichen Individuen bei Papillon-Leage-Psaume-Syndrom führen (13), kann hier nicht die Rede sein, denn es liegt in unserem Fall ein normales Chromosomenkomplement/46 xx vor. In den großen amerikanischen Zentren wird die Häufigkeit des Syndroms auf etwa $\frac{1}{100}$ der beobachteten Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten geschätzt (11, 13). Daher können wir die Gaumenspalte, Syndaktylie und den Strabismus convergens, sowie die übrigen Skelettfehlbildungen als unspezifisch betrachten, und nach allem kann unser Fall nur in das von Rothmund und Thomson beschriebene Syndrom eingeordnet werden.

D. Zusammenfassung

1. Bei einem ca. 23 Monate alten Mädchen besteht seit der Geburt Poikilodermie, Hypotrichose mit Fehlen der Cilien an Unterlidern, Strabismus convergenz rechts mit Höherstand in Abduktion, engere Lidspalte rechts, Hypodontie, Nageldystrophie, mediane Gaumenspalte, gedoppeltes Zäpfchen, Syndaktylie, Atrophie der Epidermis (dazu passende Anhidrosis), Fehlbildungen im Bereich des Oberkiefers und Nasenskelettes, Lumbalisation des 1. Kreuzbeinwirbels, sowie Verdoppelung der Knochenanlage der Mittel und Endphalanx links am dritten Zehenstrahl. Außerdem fehlt die zweite Fingerendphalanx rechts.
2. Es handelt sich um ein solitäres Vorkommen, ohne gleichartige Anomalien bei anderen Familienmitgliedern. Daher scheint ein Erbgang unwahrscheinlich. Die Eltern sind nicht blutverwandt. Die Eltern haben noch drei ältere gesunde Kinder (2 Jungen und 1 Mädchen).
3. Die Mutter gibt an, daß sie in der 4. - 6. Schwangerschaftswoche eine Angina gehabt und Thomapyrin eingenommen habe.
4. Die Syndaktylie, Gaumenspalte und Mißbildungen des Skelettes und Auges sehen wir als unspezifisch an. Die multiplen Abartungen sprechen für das Vorliegen eines Rothmund-Thomson-Syndroms.

E. Literaturverzeichnis

- 1 Rothmund, A.: Über Cataracten in Verbindung mit einer eigentümlichen Hautdegeneration. Arch. Opht. 14 159-182 (1868). - 2 Jacinto Barreiro, Felix conteras, Felix conteras Rubio: Poiquilo dermia Congeita del recién nacido (Syndrom Rothmund-Thomson) Kongenitale Poikilodermie des Neugeborenen, Actas derma-sif (Madr.) 53 355-361 (1962) Ref. Zbl. Haut und Geschl.-Krankh. 115 297-298 (1963-64), zit. nach. 3 - Jacoby, E.: Beschreibung eines Falles im Kongreß der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Bern, Arch. Dermat. Syph. 82 281-282 (1906). 4 - Thomson, M. S.: An Hitherto underscribed familial Disease, Brit. J. Dermat. 35 455-462 (1923). - 5 Taylor, W. B.: Rothmund's Syndrome - Thomson's Syndrome, Arch. Dermat. (Chicago) 75 236-244 (1957). - 6 Habermann, P. und M. Fleck: Über das Rothmund-Syndrom, Zschr. Kinderhk. 77 306-321 (1955-56). - 7 Leiber, B. und G. Ollbrich: Rothmund-Syndrom, Die klinischen Syndrome 1 630-631 (Urban und Schwarzenberg Verlag 1966) zit. nach. - 8 Szabo, E.: Zur Frage der mit dem Thomson-Syndrom einhergehenden Poikilodermie, Zschr. Haut- u. Geschl. Krankh. 42, 71-78 (1967) zit. nach. - 9 Papillon-Léage et J. Psaupe: Dysmorphie des Freins Buccaux, actual. odont. stomatol. 25 7-26 (1954). - 10 Grob, M.: Dysplasia Lingoufacialis (Grob), Lehrbuch Kinderchirurgie von Grob 98-100, Stuttgart 1957, G. Theme Verlag, zit. nach. - 11 Gorlin R. J. und J. Psaupe: Orodiigitofacial dysostosis a new syndrome. A study of 22 cases. J. Pediat. (St. Louis)

- 61 520-530 (1962). - 12 Leiber B. und G. Olbrich: Papillon-Leage-Psaume-Syndrom, Die klinischen Syndrome 1 553-554 (Urban und Schwarzenberg Verlag 1966, München, Berlin, Wien) zit. nach. - 13 Stahl, A. und W. Führmann: Oro-facio-digitales Syndrom, Klinik und Genetik, Dtsch. med. Wsch. 93 1224-1228 (1968). - 14 Helle S.: Kauistischer Beitrag zum Rothmund-Syndrom, Zbl. Haut und Geschl.Krankh. 36 55-61 (1964) zit. nach. - 15 Petges G. und C. Clejat: Sclerose Atrphique de la Peau et myosite generalisee, Ann. de Dermat. 7 (4. Serie) 550-568 (1906). - 16 Gottron H. A.: Diskussion über einen Fall von Dermatoneuromyositis, Dermat. Zschr. 61 415-418 (1931). - 17 Scheuermann, H.: Zur Kenntnis der Dermatomyositis, Arch. Dermat. Syph. 190 284-306 (1950). 18 Schirren CG. und Th. Nasemann: Poikiloderma congenitum Rothmund-Thomson, Hautarzt 13 536-541 (1962). - 19 Oppenheim M.: Poikiloderma vascularis atrophicans (Jacobi) Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. Jadasson VIII/2, 635-649 (Berl., Springer (1931). - 20 Rook, A. und L. Whinster: Congenital cutaneous dystrophy (Thomson's Type) Brit. J. Dermat. 61 197-205 (1949), - 21 Bazex, A. und A. Dupre: Acrogeria (Type Gottron) Ann. Derm. Syph. (Paris) 82 604-625 (1955). - 22 Steigleder G. K.: die Poikilodermien-Genodermien und Genodermatosen, Arch. Derm. Syph. 194 461-475 (1952). - 23 Klingmüller, G.: Über eigentümliche Konstitutionsanomalien bei zwei Schwestern und ihrer Beziehung zu neueren entwicklungspathologischen Befunden, Sonderausdruck "Aus der Hausarzt" 7 105-113 (1956) zit. nach.-24 Wulf, K.: Xeroderma Pigmentosum, Handbuch Dermatolog. und Venerolog. von H. A. Gott-

ron und W. Schönfeld, III/1 141-143 (Stuttgart G. Theme Verlag 1960) zit. nach. - 25 Kindler T.: Congenital Poikiloderma with traumatic Bulla Formation and progressive Cutaneous Atrophy, Brit. J. Dermat. 66 104-111 (1954). - 26 Mendes da Costa und J. W. van der Valk: Typus maculatus der bullösen hereditären Dystrophie, Arch. Dermat. Syph. 91 1-8 (1908). - 27 Klingmüller G. und O. Hornstein: Protoporphyrinämische Lichtdermatose mit eigentümlicher Hyalinos cutis, Hautarzt 16 115-122 (1965). - 28 Wise D.: Rothmund-Syndrom, Handbuch der Haut- und Geschl.-Krankh. von J. Jadesson Erg. Werk Bl. VII 492-495 Berl., Heidelberg., New York, Springer Verlag 1966). - 29 Borda J. M.: Porfíria asociada a Poiquilodermice Congenita de Thomson, (Porphyrie assoziiert mit congenitaler Poikilodermie Thomson) Zbl. Haut-Geschl.Krankh. 122 229 (1962). - 30 Greither A. und J. A. Köhler: Zähne und Haut, Handbuch Dermatologie und Venerologie von H. A. Gottron und W. Schönfeld IV 1026-1084 (Stuttgart 1960 Theme Verlag). - 31 Weyers H.: Persönliche Mitteilung.

Lebenslauf

Ich, Djalal Schadmann, Sohn des Assadollah Schadmann und seiner Frau Bozorg Schaban wurde am 26. Nov, 1937 in Dobachschar, IRAN, geboren.

Meine Volksschulbildung, einschl. Abitur, habe ich in Rascht, Iran, durchgeführt.

Im Sommersemester 1958 begann ich mit meinem Medizinstudium und habe das Staatsexamen am 14. Juli 1966 in Bonn bestanden. Seither bin ich je 7 Monate in Chirurgie und Dermatologie, sowie 6 Monate in Innerer Medizin als Medizinal-Assistent tätig gewesen.

Bonn, den 28.2.1969

Djalal Schadmann

